

Use of new or known benzylidene-nor-camphor cpds. - as ultraviolet filters and medicaments

Patent Number : EP-693471

International patents classification : A61K-007/42 C07C-049/683 A61K-007/00 A61K-009/42 A61K-031/12 A61K-031/125 C07C-045/72 C07C-045/74 C07C-049/105 C07C-049/747 C07C-049/753 C09K-003/00

• Abstract :

EP-693471 A Use of benzylidene-norcamphor cpds. of formula (I) as UV filters is new: Ar = phenyl and n = 1; or Ar = phenylene and n = 2, where Ar is opt. subst. by 1-5 of OH, 1-10C alkyl or 1-10C alkoxy. Also claimed are: (A) new cpds. (I) as above, excluding those where n = 1 and Ar = phenyl, 4-chlorophenyl or 4-methoxyphenyl; (B) a method of preparing (I), comprising reacting Ar(CHO)n with norcamphor in the presence of a base or Lewis acid.

USE - (I) are useful in cosmetic compsns. (e.g shampoos, hair dyes, lipsticks, nail polish and body creams) for preventing skin inflammations and allergies and certain forms of cancer. Compsns. comprise 1.0-5.0 wt.% (I) and admin. is topical.

ADVANTAGE - (I) are UVB filters (n=1) or UVA filters (n=2) with good solubility in cosmetic oils. (Dwg.0/0)

EP-693471 B Use of benzylidene-norcamphor cpds. of formula (I) as UV filters is new: Ar = phenyl and n = 1; or Ar = phenylene and n = 2, where Ar is opt. subst. by 1-5 of OH, 1-10C alkyl or 1-10C alkoxy. Also claimed are: (A) new cpds. (I) as above, excluding those where n = 1 and Ar = phenyl, 4-chlorophenyl or 4-methoxyphenyl; (B) a method of preparing (I), comprising reacting Ar(CHO)n with norcamphor in the presence of a base or Lewis acid.

USE - (I) are useful in cosmetic compsns. (e.g shampoos, hair dyes, lipsticks, nail polish and body creams) for preventing skin inflammations and allergies and certain forms of cancer. Compsns. comprise 1.0-5.0 wt.% (I) and admin. is topical.

ADVANTAGE - (I) are UVB filters (n=1) or UVA filters (n=2) with good solubility in cosmetic oils. (Dwg.0/0)

US5730960 A Use of benzylidene-norcamphor cpds. of formula (I) as UV filters is new: Ar = phenyl and n = 1; or Ar = phenylene and n = 2, where Ar is opt. subst. by 1-5 of OH, 1-10C alkyl or 1-10C alkoxy. Also claimed are: (A) new cpds. (I) as above, excluding those where n = 1 and Ar = phenyl, 4-chlorophenyl or 4-methoxyphenyl; (B) a method of preparing (I), comprising reacting Ar(CHO)n with norcamphor in the presence of a base or Lewis acid.

USE - (I) are useful in cosmetic compsns. (e.g shampoos, hair dyes, lipsticks, nail polish and body creams) for preventing skin inflammations and allergies and certain forms of cancer. Compsns. comprise 1.0-5.0 wt.% (I) and admin. is topical.

ADVANTAGE - (I) are UVB filters (n=1) or UVA filters (n=2) with good solubility in cosmetic oils.

• Publication data :

Patent Family : EP-693471 A1 19960124 DW1996-09 C07C-049/683 Ger 15p * AP: 1995EP-0110635 19950707 DSR: CH DE ES FR GB IT LI
DE4426216 A1 19960125 DW1996-09 C07C-049/683 13p AP: 1994DE-4426216 19940723
EP-693471 B1 19980121 DW1998-08 C07C-049/683 Ger 15p AP: 1995EP-0110635 19950707 DSR: CH DE ES FR GB IT LI
DE59501319 G 19980226 DW1998-14 C07C-049/683 FD: Based on EP-693471 AP: 1995DE-5001319 19950707; 1995EP-0110635 19950707
US5730960 A 19980324 DW1998-19 A61K-007/42 7p AP: 1995US-0505389 19950721
Priority n° : 1994DE-4426216 19940723
Covered countries : 8
Publications count : 5
Cited patents : GB2121801 01Jnl.Ref

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (MERE) MERCK PATENT GMBH
Inventor(s) : HEYWANG U; KOMPTER M; SCHWARZ M; STEIN I

• Accession codes :

Accession N° : 1996-078535 [09]
Sec. Acc. n° CPI : C1996-026039

• Derwent codes :

Manual code : CPI: B10-F02 B14-H01B
B14-N17 B14-R01 D08-B E10-E04C E10-E04F E10-H01D E10-H01E E10-H03C1
E10-J02A1
Derwent Classes : B05 D21 E14

• Update codes :

Basic update code : 1996-09
Equiv. update code : 1996-09; 1998-08; 1998-14; 1998-19

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 693 471 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
24.01.1996 Patentblatt 1996/04

(21) Anmeldenummer: 95110635.0

(22) Anmeldetag: 07.07.1995

(51) Int. Cl.⁶: C07C 49/683, C07C 49/753,
C07C 49/747, C07C 45/74,
A61K 7/42, A61K 31/12

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH DE ES FR GB IT LI

(30) Priorität: 23.07.1994 DE 4426216

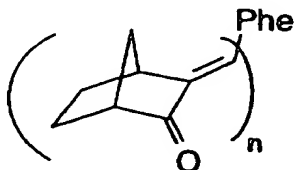
(71) Anmelder: MERCK PATENT GmbH
D-64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:

- Stein, Inge, Dr.
D-63110 Rodgau (DE)
- Schwarz, Michael, Dr.
D-64521 Gross-Gerau (DE)
- Heywang, Ulrich, Dr.
D-64289 Darmstadt (DE)
- Kompter, Michael, Dr.
D-64560 Riedstadt (DE)

(54) Benzyliden-Norcampher-Derivate

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von Benzyliden-Norcampher-Derivate der Formel I,



worin

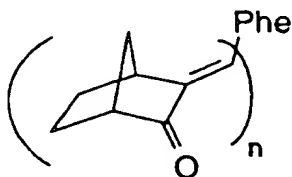
Phe eine unsubstituierte oder durch 1 bis 5 Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 10 C-Atomen substituierte Phenylgruppe, und
n 1 oder 2

bedeuten,
als Lichtschutzfilter,
sowie neue Verbindungen der Formel I, deren Herstellung und Verwendung als UV-Filter insbesondere in kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen.

EP 0 693 471 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Benzyliden-Norcampher-Derivaten der Formel I,



worin

Phe eine unsubstituierte oder durch 1 bis 5 Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 10 C-Atomen substituierte Phenylgruppe, und
n 1 oder 2

bedeuten,

als Lichtschutzfilter, sowie neue Verbindungen der Formel I, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in kosmetischen Zubereitungen, insbesondere zum Schutz vor Sonnenstrahlung, und in pharmazeutischen Zubereitungen zur vorbeugenden Behandlung von Entzündungen und Allergien der Haut oder bestimmter Krebsarten.

Bekanntlich reagiert die Haut empfindlich auf Sonnenstrahlen, welche einen gewöhnlichen Sonnenbrand oder ein Erythem, aber auch mehr oder weniger ausgeprägte Verbrennungen hervorrufen können.

Sonnenstrahlen haben aber auch andere negative Wirkungen: sie bewirken, daß die Haut ihre Elastizität verliert und sich Falten bilden und führen somit zu einer frühzeitigen Alterung. Manchmal kann man auch Dermatosen beobachten. Im extremen Fall kommt es bei manchen Menschen zum Auftreten von Hautkrebs.

Es ist auch wünschenswert, Haare gegen photochemische Schäden zu schützen, um Veränderungen von Farbnuancen, ein Entfärben oder Schäden mechanischer Art zu verhindern.

Es ist bekannt, daß die in kosmetischen Präparaten enthaltenen Komponenten nicht immer genügend lichtstabil sind und sich unter der Einwirkung von Lichtstrahlen zersetzen.

Bekanntlich wird der gefährlichste Teil der Sonnenstrahlen von den ultravioletten Strahlen mit einer Wellenlänge von weniger als 400 nm gebildet. Bekannt ist auch, daß durch das Vorhandensein der Ozonschicht der Erdatmosphäre, die einen Teil der Sonnenstrahlung absorbiert, die untere Grenze der ultravioletten Strahlen, welche die Erdoberfläche erreichen, bei ca. 280 nm liegt.

Es erscheint somit wünschenswert, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, welche UV-Strahlen in einem Wellenlängenbereich von 280 bis 400 nm absorbieren können, d.h. auch UV-B-Strahlen mit einer Wellenlänge zwischen 280 und 320 nm, die bei der Bildung eines Sonnenerythems eine entscheidende Rolle spielen, wie auch UV-A-Strahlen mit einer Wellenlänge zwischen 320 und 400 nm, welche die Haut bräunen aber auch altern lassen, die Auslösung einer erythematösen Reaktion begünstigen oder diese Reaktion bei bestimmten Menschen vergrößern oder sogar phototoxische oder photoallergische Reaktionen auslösen können.

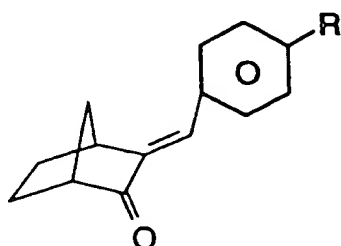
Die heute üblichen Sonnenschutzfilter in der Kosmetik werden in UVA- bzw. UVB-Filter unterteilt. Während es im UVB-Bereich (280-320 nm) mit Substanzen wie Eusolex® 6300 oder Eusolex® 232 gute Filter gibt, sind die im UVA-Bereich (320-400 nm) verwendeten problembehaftet.

Das Benzylidencampher-Derivat Eusolex® 6300 weist z.B. eine Extinktion von etwa 1 bei 305 nm auf.

Dibenzoylmethane wie Parsol® 1789 oder Eusolex® 8020 sind bei UV-Bestrahlung nicht unbegrenzt stabil, was zum einen die Filtereffektivität mit der Zeit herabsetzt und zum anderen Photosensibilisierungen der Haut in vereinzelten Fällen begünstigen kann. Die ebenfalls als UVA-Filter verwendeten Benzophenone sind in den in der Kosmetik verwendeten Ölen nur begrenzt löslich, und sie weisen eine relativ geringe Absorption auf. Dagegen sind nur wenige wasserlösliche UVA-Filter derzeit bekannt, deren UV-Absorption jedoch gering ist.

Ähnliche Biscampherylidemethylphenylen sind z.B. aus der EP 0 390 682 bekannt; diese weisen jedoch vergleichsweise niedrige Extinktionswerte im UVA-Bereich auf.

W. Bowman et. al, Tetrahedron 48 (33), 6883-96, 1992, beschreiben unter anderem die Herstellung und Epoxidierung von folgenden Norcampher-Derivaten:



II

R = H, Cl oder OCH₃

Es findet sich dort kein Hinweis, daß solche Verbindungen als Lichtschutzfilter eingesetzt werden können.

Es wurde gefunden, daß Norcampher-Derivate der Formel I, worin Phe eine unsubstituierte oder durch 1 bis 5 Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe bedeutet, insbesondere eine mono- oder unsubstituierte Phenylgruppe, hervorragende UVB-Filter-Eigenschaften besitzen (n = 1), bzw. hervorragende UVA-Filter-Eigenschaften besitzen (n = 2). Ihre Löslichkeit in den in der Kosmetik verwandten Ölen ist sehr gut, so daß Einsatzkonzentrationen auch in komplizierten Formulierungen bis mindestens 10 % der Zubereitung möglich sind.

Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine außerordentliche Photostabilität gegenüber UV-Strahlung auf, die die Stabilität bisher bekannter UV-Filtersubstanzen bei weitem übersteigt, sie eignen sich insbesondere als UVB- oder UV-Breitbandfilter.

Falls die Extinktion im UVA-Bereich ein Minimum aufweist, ist das kein Nachteil, da man problemlos einen UVA-Filter mit in die Formulierung einarbeiten kann.

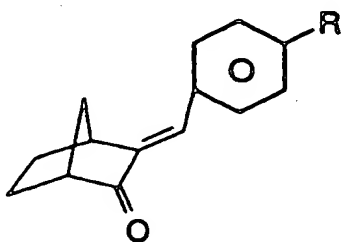
Weiterhin können die Verbindungen der Formel I auch zur vorbeugenden Behandlung von Entzündungen und Allergien der Haut und zur Verhütung bestimmter Krebsarten verwendet werden.

Außer ihren guten Eigenschaften als Filter zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine gute thermische und photochemische Stabilität aus.

Ferner bieten diese Verbindungen den Vorteil, nicht toxisch oder reizend und gegenüber der Haut vollkommen unschädlich zu sein.

Sie verteilen sich gleichmäßig in den herkömmlichen kosmetischen Trägern und können insbesondere in Fett-Trägern einen kontinuierlichen Film bilden; sie können auf diese Weise auf die Haut aufgetragen werden, um einen wirksamen Schutzfilm zu bilden.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung der Verbindung der Formel I als Lichtschutzfilter, sowie die Verbindungen der Formel II, wobei folgende Verbindungen ausgenommen sind:



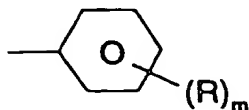
II

worin R H, Cl oder OCH₃ bedeuten,

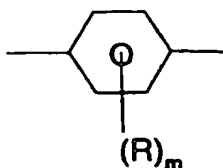
insbesondere worin Phe durch 1 bis 2 Alkylgruppen mit 1 bis 2 C-Atomen substituiertes 1,4-Phenyl bedeutet.

Im Falle von n = 1 ist Phe eine unsubstituierte oder mit 1-5 Substituenten substituierte Phenylgruppe. Im Falle n = 2 ist Phe eine unsubstituierte oder mit 1-4 Substituenten substituierte Phenylgruppe.

Vorzugsweise ist Phe eine Phenyl-Gruppe der Formel ($n = 1$)



oder eine Phenylen-Gruppe der Formel ($n = 2$)

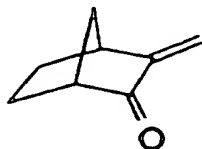


In dieser Formel steht R für einen Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, t-Butyl oder 1,1,3,3-Tetramethylbutylrest, Methoxy-, Ethoxy-, 2-Ethylhexyloxyrest oder Wasserstoff, vorzugsweise für Wasserstoff.

m bedeutet 1 bis 5, vorzugsweise 1 oder 2.

Vorzugsweise ist die Phenyl- bzw. Phenylengruppe unsubstituiert oder substituiert mit einer oder zwei Alkoxygruppen mit 1 bis 8 C-Atomen, insbesondere mit Methoxy, Ethoxy- oder 2-Ethylhexyloxygruppen.

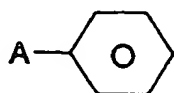
Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen der Formeln I1 bis I15, wobei A eine Gruppe der Formel



ist und

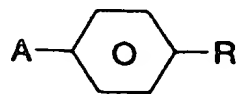
R Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 10 C-Atomen bedeutet.

5



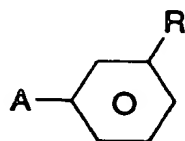
I1

10



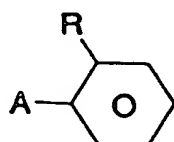
I2

15



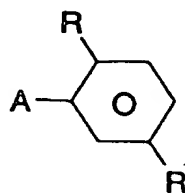
I3

20



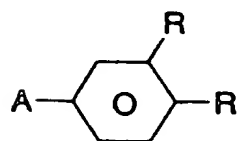
I4

25



I5

30



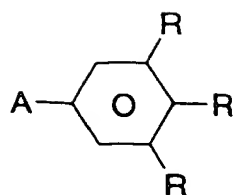
I6

40

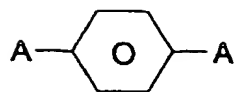
45

50

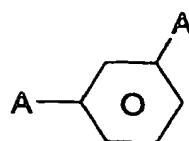
55



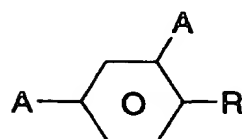
17



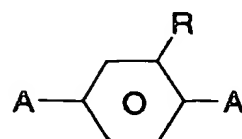
18



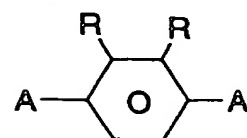
19



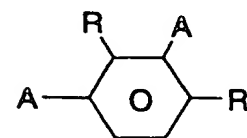
110



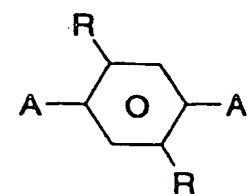
111



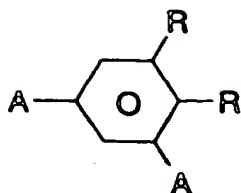
112



113



114



115

Darunter sind die Verbindungen der Formeln I1, I2, I5, I6, I7, I8 und I11 besonders bevorzugt.

Man erhält die Verbindungen der Formel I z.B. dadurch, daß man ein Benzaldehyd-Derivat der Formel II,



worin Phe und n die angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart einer Base oder einer Lewis-Säure mit Norcampher umgesetzt.

Die Reaktion wird, in der Regel, in einem inerten Verdünnungsmittel, vorzugsweise einem protischen Lösungsmittel, insbesondere einem Alkohol, wie z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol oder tert. Butanol oder einem aprotischen Lösungsmittel, wie Diethylether, Toluol oder Cyclohexan oder Gemischen der genannten Lösungsmittel durchgeführt. Als Base setzt man vorzugsweise Alkalialkoholate, wie z.B. Natrium-Methylat, Natrium-Ethylat oder Kalium-tert.-Butylat ein. Als Lewis-Säure setzt man vorzugsweise Boranverbindungen ein.

Die Reaktion kann bei Temperaturen zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt werden, vorzugsweise arbeitet man bei 25 bis 60 °C.

Im Falle von $n = 1$ setzt man in der Regel 0,8 bis 1,2 Mol Norcampher bezogen auf 1 Mol Verbindung der Formel II ein.

Im Falle $n = 2$ setzt man in der Regel 1,6 bis 2,4 Mol Norcampher bezogen auf 1 Mol Verbindung der Formel II ein.

Die Aldehyde der Formel II sind bekannt oder werden nach bekannten Methoden hergestellt.

Norcampher ist bekannt und käuflich erhältlich.

Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine kosmetische Zubereitung, welche in einem kosmetisch verträglichen Träger eine wirksame Menge mindestens eines Derivates der obigen Formel I enthält.

Das erfindungsgemäße kosmetische Mittel kann als Mittel zum Schutz der menschlichen Epidermis oder der Haare oder als Sonnenschutzmittel verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zum Schutz der Haut und natürlich oder sensibilisierter Haare von Sonnenstrahlen, wobei auf die Haut oder die Haare eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I aufgetragen wird.

Mit "sensibilisierten Haaren" sind Haare gemeint, welche einer Dauerwellenbehandlung, einem Färbe- oder Entfärbeprozess unterzogen worden sind.

Gegenstand der Erfindung ist ferner eine gefärbte oder ungefärbte lichtstabilisierte kosmetische Zubereitung, welche eine wirksame Menge mindestens eines Benzyliden-Norcampher-Derivates der obigen Formel I umfaßt.

Wird das erfindungsgemäße kosmetische Mittel als Mittel zum Schutz menschlicher Epidermis gegen UV-Strahlen verwendet, so liegt es in verschiedenen, für diesen Typ üblicherweise verwendeten Formen vor. So kann es insbesondere in Form ölicher oder ölig-alkoholischer Lotionen, Emulsionen, wie als Creme oder als Milch, in Form ölig-alkoholischer, ölig-wäßriger oder wäßrig-alkoholischer Gele oder als feste Stifte vorliegen oder als Aerosol konfektioniert sein.

Es kann kosmetische Adjuvanzen enthalten, welche in diese Art von Mittel üblicherweise verwendet werden, wie z.B. Verdickungsmittel, weichmachende Mittel, Befeuchtungsmittel, grenzflächenaktive Mittel, Konservierungsmittel, Mittel gegen Schaumbildung, Parfüms, Wachse, Lanolin, Treibmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, welche das Mittel selbst oder die Haut färben, und andere in der Kosmetik gewöhnlich verwendete Ingredienzen.

Die Verbindung der Formel I ist in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 %, vorzugsweise 1 bis 8 %, insbesondere 1 bis 5 %, bezogen auf das Gesamtgewicht des kosmetischen Mittels zum Schutz menschlicher Epidermis, enthalten.

Man kann als Solubilisierungsmittel ein Öl, Wachs oder sonstigen Fettkörper, einen niedrigen Monoalkohol oder ein niedriges Polyol oder Mischungen davon verwenden. Zu den besonders bevorzugten Monoalkoholen oder Polyolen zählen Ethanol, i-Propanol, Propylenglycol, Glycerin und Sorbit.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Emulsion, welche als Schutzcreme oder -milch vorliegt und außer der Verbindung der Formel I Fettalkohole, Fettsäureester, insbesondere Triglyceride von Fettsäuren, Fettsäuren, Lanolin, natürliche oder synthetische Öle oder Wachse und Emulgatoren in Anwesenheit von Wasser umfaßt.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen stellen ölige Lotionen auf Basis von natürlichen oder synthetischen Ölen und Wachsen, Lanolin, Fettsäureestern, insbesondere Triglyceriden von Fettsäuren, oder ölig-alkoholische Lotionen auf Basis eines Niedrigalkohols, wie Ethanol, oder eines Glycols, wie Propylenglykol, und/oder eines Polyols, wie Glycerin, und Ölen, Wachsen und Fettsäureestern, wie Triglyceriden von Fettsäuren, dar.

Das erfindungsgemäße kosmetische Mittel kann auch als alkoholisches Gel vorliegen, welches einen oder mehrere Niedrigalkohole oder -polyole, wie Ethanol, Propylenglykol oder Glycerin, und ein Verdickungsmittel, wie Kieselerde umfaßt. Die ölig-alkoholischen Gele enthalten außerdem natürliches oder synthetisches Öl oder Wachs.

Die festen Stifte bestehen aus natürlichen oder synthetischen Wachsen und Ölen, Fettalkoholen, Fettsäureestern, Lanolin und anderen Fettkörpern.

Gegenstand der Erfindung sind auch kosmetische Sonnenschutzmittel, die mindestens eine Verbindung der Formel I enthalten und andere UVB- und/oder UVA-Filter umfassen können.

In diesem Fall beträgt die Menge des Filters der Formel I in der Regel zwischen 1,0 und 8,0 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des Sonnenschutzmittels.

Ist ein Mittel als Aerosol konfektioniert, verwendet man in der Regel die üblichen Treibmittel, wie Alkane, Fluoralkane und Chlorfluoralkane.

Soll das erfindungsgemäße Mittel natürliche oder sensibilisierte Haare vor UV-Strahlen schützen, so kann es als Shampoo, Lotion, Gel oder Emulsion zum Ausspülen vorliegen, wobei die jeweilige Formulierung vor oder nach dem Shampooieren, vor oder nach dem Färben oder Entfärben, vor oder nach der Dauerwelle aufgetragen wird; oder das Mittel liegt als Lotion oder Gel zum Frisieren und Behandeln, als Lotion oder Gel zum Bürsten oder Legen einer Wasserwelle, als Haarlack, Dauerwellmittel, Färbe- oder Entfärbemittel der Haare vor. Dieses Mittel kann außer der erfindungsgemäßen Verbindung verschiedene, in diesem Mitteltyp verwendete Adjuvantien enthalten, wie grenzflächenaktive Mittel, Verdickungsmittel, Polymere, weichmachende Mittel, Konservierungsmittel, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel, Silikonderivate, Öle, Wachse, Antifettmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, die das Mittel selbst oder die Haare färben oder andere für die Haarpflege üblicherweise verwendete Ingredienzien. Das Mittel enthält in der Regel 1,0 bis 5,0 Gew.% der Verbindung der Formel I.

Die vorliegende Erfindung befaßt sich auch mit kosmetischen Mitteln, die mindestens eine Verbindung der Formel I als Mittel zum Schutz vor UV-Strahlen und als Antioxidationsmittel enthalten; diese Mittel umfassen Haarprodukte, wie Haarlacke, Wasserwell-Lotionen zum Einlegen der Haare, gegebenenfalls zum Behandeln oder leichteren Frisieren, Shampoos, Färbeshampoos, Haarfärbemittel, Schminkprodukte, wie Nagellack, Cremes und Öle zur Hautbehandlung, Make-up (fond de teint), Lippenstifte, Hautpflegemittel, wie Badeöle oder -cremes und andere kosmetische Mittel, die im Hinblick auf ihre Komponenten Probleme mit der Lichtstabilität und/oder der Oxidation im Laufe des Lagerns aufwerfen können. Derartige Mittel enthalten in der Regel 1,0 bis 5,0 Gew.% einer Verbindung der Formel I.

Ferner befaßt sich die Erfindung mit einem Verfahren zum Schutz der kosmetischen Mittel vor UV-Strahlen und Oxidation, wobei diesen Mitteln eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I zugesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Sonnenfilter von großer Absorptionsbreite in einem Wellenlängenbereich von 320 bis 400 nm.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I als kosmetische Produkte.

Wie oben bereits erwähnt, hat die Anmelderin im Laufe ihrer Untersuchungen außerdem festgestellt, daß die Verbindungen der Formel I eine signifikante pharmakologische Aktivität auf dem Gebiet der Präventivbehandlung von Entzündungen und Hautallergien zeigen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I zur Verwendung als Medikament.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein pharmazeutisches Mittel, welches eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I als Wirkstoff in einem nicht-toxischen Träger oder Exzipienten enthält.

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel kann oral oder topisch verabreicht werden.

Für die orale Verabreichung liegt das pharmazeutische Mittel in Form von Pastillen, Gelatinekapseln, Dragees, als Sirup, Suspension, Lösung, Emulsion etc. vor. Zur topischen Verabreichung liegt es als Salbe, Creme, Pomade, Lösung, Lotion, Gel, Spray, Suspension etc. vor.

Dieses Mittel kann inerte oder pharmakodynamisch aktive Additive enthalten, insbesondere Hydratisierungsmittel, Antibiotika, sterioide oder nicht-sterioide antiinflammatorische Mittel, Carotinoide und Mittel gegen Psoriasis.

Dieses Mittel kann auch Geschmacksverbesserungsmittel, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Feuchtigkeitsregulatoren, pH-Regulatoren, Modifikatoren für den osmotischen Druck, Emulgatoren, Lokalanästhetika, Puffer etc. enthalten.

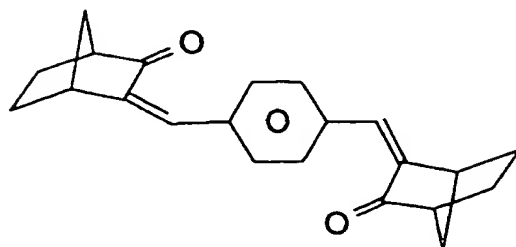
Es kann außerdem in an sich bekannter Weise in Retard-Form oder in einer Form konditioniert sein, in welcher der Wirkstoff rasch freigesetzt wird.

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeine Weise limitierte Offenbarung aufzufassen.

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen, Patente und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

Die nachfolgenden Beispiele sind repräsentativ für die vorliegende Erfindung.

Beispiel 1



Eine Suspension aus 80 mMol (8,8 g) Norcampher und 120 mMol Natrium-Methylat (21,5 g einer 30%igen Lösung) in 100 ml Toluol werden 30' bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 50 mMol (6,7 g) Terephthalaldehyd eingetropft und die Mischung 1 h zum Rückfluß erhitzt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt und 175 ml Wasser zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 50 ml 1 N HCl-Lösung ausgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet, filtriert und einrotiert.

Chromatographie mit Toluol/Ethylacetat 98:2 ergaben ein Rohprodukt, das zur weiteren Reinigung aus Isopropanol umkristallisiert wurde.

7,9 g = 62 %

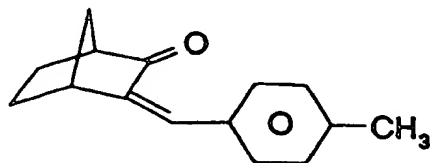
Elementaranalyse:

berechnet:	C: 83,01	H: 6,92	O: 10,07
gefunden:	C: 83,05	H: 6,94	O: 10,01

UV (Ethanol, c = 1 mg/100 ml): $\lambda_{\max} = 350 \text{ nm}$

Die Spektren entsprechen der erwarteten Verbindung.

Beispiel 2

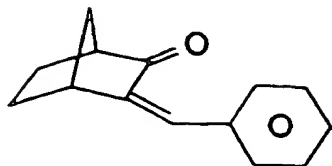


Eine Suspension aus 40 mMol (4,4 g) Norcampher und 60 mMol Natrium-Methylat in 50 ml Toluol wird 30' bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 50 mMol (6,0 g) 4-Methylbenzaldehyd eingetropft und die Mischung zum Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie erhält man 5,85 g = 69 % des Produkts.

Elementaranalyse:

berechnet:	C: 84,90	H: 7,55	O: 7,55
gefunden:	C: 84,94	H: 7,57	O: 7,49

UV (Ethanol, c = 1 mg/100 ml): λ_{max} = 294 nm, E = 1,05
 Analog wird hergestellt

Beispiel 3

UV (Ethanol, c = 1 mg/100 ml): λ_{max} = 290 nm, E = 1,12

Beispiel 4**Sonnenschutzcreme (W/O)**

			%
A	Verbindung von Beispiel 1	(1)	3,00
	Arlacel 581	(2)	7,00
	Paraffinöl dünnflüssig (Art.-Nr. 7174)	(1)	6,00
	Arlamol S 7	(2)	2,00
	Lunacera M	(3)	5,00
	Dow Corning 344	(4)	4,00
	Miglyol 812	(5)	2,00
	Oxynex 2004 (Art.-Nr. 6940)	(1)	0,05
B	Glycerin (Art.-Nr. 4093)	(1)	2,00
	Magnesium-Heptahydrat (Art.-Nr. 5882)	(1)	0,17
	Konservierungsmittel		q.s.
	Wasser, demineralisiert		ad 100,00

Herstellung:

Phase A auf 75 °C, Phase B auf 80 °C erhitzen. Phase B langsam in Phase A einrühren. Homogenisieren. Unter Rühren abkühlen. Gegebenenfalls bei 40 °C parfümieren.

Bezugsquellen:

- (1) E. Merck, Darmstadt
- (2) ICI, Essen
- (3) LW Fuller, Lüneburg
- (4) Dow Corning, Düsseldorf
- (5) Hüls Troisdorf AG, Witten

Beispiel 5**Sonnenschutzcreme (O/W)**

5

10

15

20

25

30

35

			%
A	Verbindung von Beispiel 2	(1)	3,00
	Emulgator E 2155	(2)	8,00
	Stearinsäure (Art.-Nr.671)	(1)	2,00
	Paraffinöl flüssig (Art.-Nr. 7162)	(1)	6,00
	Paraffin schüttfähig (Art.-Nr. 7158)	(1)	6,00
	Cetylalkohol (Art.-Nr. 989)	(1)	2,50
	Miglyol 812	(3)	9,50
	Abil AV 200	(2)	0,50
	Cetylpalmitat (Art.-Nr. 15419)	(1)	5,50
	(Tocopherolacetat (Art.-Nr. 500952)	(1)	0,05
B	Glycerin (Art.-Nr. 4093)	(1)	3,00
	Propandiol-1,2 (Art.-Nr. 7478)	(1)	2,00
	Karion F flüssig (Art.-Nr. 2993)	(1)	5,00
	Allantoin (Art.-Nr. 1015)	(1)	0,25
	Triethanolamin (Art.-Nr. 8377)	(1)	0,50
	Konservierungsmittel		q.s.
	Wasser, demineralisiert		ad 100,00

Herstellung:

Phase A auf 75 °C, Phase B auf 80 °C erhitzen. Phase B langsam in Phase A einrühren. Homogenisieren. Unter Rühren abkühlen. Gegebenenfalls bei 40 °C parfümieren.

Bezugsquellen:

- (1) E. Merck, Darmstadt
- (2) Th. Goldschmidt, Essen
- (3) Hüls Troisdorf AG, Witten

50

55

Beispiel 6Sonnenschutzmilch (W/O)

			%
A	Verbindung von Beispiel 3	(1)	3,00
	Pionier L-15	(2)	19,00
	Paraffinöl dickflüssig (Art.-Nr. 7160)	(1)	15,00
B	Glycerin (Art.-Nr. 4093)	(1)	5,00
	Magnesium-Heptahydrat (Art.-Nr. 5882)	(1)	0,50
	Konservierungsmittel		q.s.
	Wasser, demineralisiert		ad 100,00

Herstellung:

Phase A auf 75 °C, Phase B auf 80 °C erhitzen. Phase B langsam in Phase A einrühren. Homogenisieren. Unter Rühren abkühlen. Gegebenenfalls bei 40 °C parfümieren.

Bezugsquellen:

- (1) E. Merck, Darmstadt
(2) Hansen & Rosenthal, Hamburg

Beispiel 7Sonnenschutzmilch (O/W)

			%
A	Verbindung von Beispiel 2	(1)	3,00
	Eumulgin B 1	(2)	3,00
	Cutina MD	(2)	8,00
	Miglyol 812	(3)	7,00
B	Glycerin (Art.-Nr. 4093)	(1)	5,00
	Konservierungsmittel		q.s.
	Wasser, demineralisiert		ad 100,00

Herstellung:

Phase A auf 75 °C, Phase B auf 80 °C erhitzen. Phase B langsam in Phase A einrühren. Homogenisieren. Unter Rühren abkühlen. Gegebenenfalls bei 40 °C parfümieren.

Bezugsquellen:

- (1) E. Merck, Darmstadt
 (2) Henkel, Düsseldorf
 (3) Hüls Troisdorf AG, Witten

Beispiel 8Sonnenschutzöl

			%
A	Verbindung von Beispiel 1	(1)	3,00
	Arlatone T	(2)	2,00
	Miglyol 812	(3)	16,00
	Cetiol B	(4)	22,50
	Isopropylmyristat	(4)	7,50
	Paraffinöl dünnflüssig (Art.-Nr. 4174)	(1)	48,85
	OxyneX 2004 (Art.-Nr. 6940)	(1)	0,05
B	Parfümöl	(5)	0,10

Herstellung:

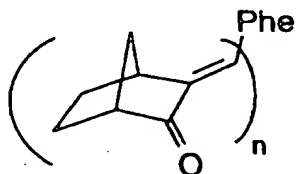
Phase A unter Rühren auf 70 °C erhitzen bis alle Komponenten gelöst sind, kaltrühren und bei 40 °C Phase B zugeben.

Bezugsquellen:

- (1) E. Merck, Darmstadt
 (2) ICI, Essen
 (3) Hüls Troisdorf AG, Witten
 (4) Henkel, Düsseldorf
 (5) Haarmann & Reimer, Holzminden

Patentansprüche

1. Verwendung von Benzyliden-Norcampher-Derivaten der Formel I,



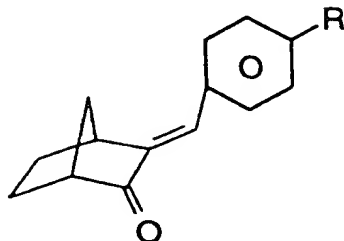
worin

Phe eine unsubstituierte oder durch 1 bis 5 Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 10 C-Atomen substituierte Phenylgruppe, und

n 1 oder 2

bedeuten,
als Lichtschutzfiltersubstanzen.

2. Benzyliden-Norcampher-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1, mit der Maßgabe daß Derivate der Formel,



worin

R H, Cl oder OCH₃ bedeutet,
ausgenommen sind.

3. Benzyliden-Norcampher-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1, worin Phe eine durch 1 bis 2 Alkylgruppen mit 1 bis 10 C-Atomen substituierte Phenylgruppe bedeutet.
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Benzaldehyd-Derivat der Formel II,



worin Phe und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart einer Base oder einer Lewis-Säure mit Norcampher umsetzt.

5. Kosmetische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 in einem kosmetisch verträglichen Träger enthält.
6. Kosmetische Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen UV-B-Filter enthält.
7. Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung als Arzneimittel.
8. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in einem physiologisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten enthält.
9. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie topisch angewandt wird.
10. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 als Arzneimittel.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Number der Anmeldung
EP 95 11 0635

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D, A	TETRAHEDRON, , Bd. 48, Nr. 33, 1992 OXFORD GB, Seiten 6883-6896, W.R. BOWMAN ET AL. 'Radical Reactions of Bicyclo(2.2.1)heptan-3-spiro-2'-oxiranes' * Seite 6889 - Seite 6890 *	2	C07C49/683 C07C49/753 C07C49/747 C07C45/74 A61K7/42 A61K31/12
A	GB-A-2 121 801 (L'OREAL) * das ganze Dokument *	1-10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07C
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschließendes Datum der Recherche 11. Oktober 1995	
		Profil Bonnevalle, E	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorie oder Grundsatze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst nach oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument Δ : Mitglied der gleichen Patentfamilie, aber abgelehntes Dokument	

EPO FORM 1503 (03.93) (Pat/Cat)